

**Untersuchungen über die Ausscheidung
gerinnungsaktiver Substanzen
durch die Niere**

Gerald Klein

1964

Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik

Frankfurt am Main

Direktor: Prof. Dr. J. Frey

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE AUSSCHIEDUNG GERINNUNGS-

AKTIVER SUBSTANZEN DURCH DIE NIERE

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der gesamten Medizin

der hohen medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Gerald K l e i n

aus Bad Homburg v.d.H.

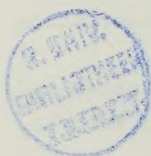
Frankfurt am Main 1964

Dekan : Prof. Dr. J. Frey

Referent : Prof. Dr. J. Jürgens

Korreferent : Prof. Dr. E. Heinz

Mündliche Prüfung : 8. September 1964



1. Die Bedeutung der Literatur

Die Bedeutung der Literatur

Die Bedeutung der Literatur ist ein Thema, das in der Literaturwissenschaft seit Jahrhunderten diskutiert wird. Es geht darum, was Literatur ist, wozu sie dient und wie sie sich entwickelt hat.

Ich danke Herrn Professor Dr. J. Jürgens, der diese Untersuchungen angeregt hat, für die Unterstützung, die er mir beim Abfassen der Arbeit jederzeit hat zuteil werden lassen.

Die Bedeutung der Literatur ist ein Thema, das in der Literaturwissenschaft seit Jahrhunderten diskutiert wird. Es geht darum, was Literatur ist, wozu sie dient und wie sie sich entwickelt hat.

Die Bedeutung der Literatur ist ein Thema, das in der Literaturwissenschaft seit Jahrhunderten diskutiert wird. Es geht darum, was Literatur ist, wozu sie dient und wie sie sich entwickelt hat.

Die Bedeutung der Literatur ist ein Thema, das in der Literaturwissenschaft seit Jahrhunderten diskutiert wird. Es geht darum, was Literatur ist, wozu sie dient und wie sie sich entwickelt hat.

Die Bedeutung der Literatur ist ein Thema, das in der Literaturwissenschaft seit Jahrhunderten diskutiert wird. Es geht darum, was Literatur ist, wozu sie dient und wie sie sich entwickelt hat.

Die Bedeutung der Literatur ist ein Thema, das in der Literaturwissenschaft seit Jahrhunderten diskutiert wird. Es geht darum, was Literatur ist, wozu sie dient und wie sie sich entwickelt hat.

Die Bedeutung der Literatur ist ein Thema, das in der Literaturwissenschaft seit Jahrhunderten diskutiert wird. Es geht darum, was Literatur ist, wozu sie dient und wie sie sich entwickelt hat.

Die Bedeutung der Literatur ist ein Thema, das in der Literaturwissenschaft seit Jahrhunderten diskutiert wird. Es geht darum, was Literatur ist, wozu sie dient und wie sie sich entwickelt hat.

Die Bedeutung der Literatur ist ein Thema, das in der Literaturwissenschaft seit Jahrhunderten diskutiert wird. Es geht darum, was Literatur ist, wozu sie dient und wie sie sich entwickelt hat.

Die Bedeutung der Literatur ist ein Thema, das in der Literaturwissenschaft seit Jahrhunderten diskutiert wird. Es geht darum, was Literatur ist, wozu sie dient und wie sie sich entwickelt hat.

Die Bedeutung der Literatur ist ein Thema, das in der Literaturwissenschaft seit Jahrhunderten diskutiert wird. Es geht darum, was Literatur ist, wozu sie dient und wie sie sich entwickelt hat.

Die Bedeutung der Literatur ist ein Thema, das in der Literaturwissenschaft seit Jahrhunderten diskutiert wird. Es geht darum, was Literatur ist, wozu sie dient und wie sie sich entwickelt hat.

Die Bedeutung der Literatur ist ein Thema, das in der Literaturwissenschaft seit Jahrhunderten diskutiert wird. Es geht darum, was Literatur ist, wozu sie dient und wie sie sich entwickelt hat.

Die Bedeutung der Literatur ist ein Thema, das in der Literaturwissenschaft seit Jahrhunderten diskutiert wird. Es geht darum, was Literatur ist, wozu sie dient und wie sie sich entwickelt hat.

Inhaltsverzeichnis

A Allgemeiner Teil

I. Einleitung und Problemstellung

B Experimenteller Teil

I. Methodik

II. Versuchsbeschreibung und Versuchsergebnisse

III. Besprechung der Ergebnisse

C Zusammenfassung

D Quellenverzeichnis

A Allgemeiner Teil

=====

I. Einleitung und Problemstellung

In der vorliegenden Arbeit soll die Frage erörtert werden, ob in der Niere eine Ausscheidung gerinnungsaktiver Substanzen stattfindet und damit die Zylinderbildung, insbesondere bei den akuten Nephrosen - Haemolyse- niere und Crush-Syndrom - auf einen intratubulären Gerinnungsvorgang zurückzuführen ist. Da die Zylinder auch bei der noch nicht eindeutig geklärten Pathogenese der akuten tubulären Insuffizienz eine Rolle spielen könnten, kommt der Frage besondere Bedeutung zu.

Betrachtet man die wissenschaftlichen Ergebnisse der letzten Jahre, so hat es den Anschein, als ob das klinische und pathologisch-morphologische Erscheinungsbild der akuten Nephrosen durch die Reaktion des Körpers auf die plötzliche, massive Einschwemmung von Eiweißsubstanzen aus zerstörten Erythrocyten (Hämolyse- niere) oder aus zerquetschtem, lädiertem Muskelgewebe (Crush-Syndrom, abruptio placentae) in die Blutbahn bestimmt wird. Diese Eiweißsubstanzen, die sowohl auf das Vasomotorenzentrum (Mallory (32), Brunner (3), Burch (6), Zollinger (49)), als auch auf die Tubulusepithelien der Niere toxisch wirken (Bingold (2), Bywaters (7), Corcoran (9)), rufen einen Kreislaufkollaps und eine akute tubuläre Insuffizienz der Niere hervor. Lange Zeit glaubte man, daß das Haemoglobin eine nephrotoxische Wirkung hat. Dagegen sprechen jedoch Untersuchungen, wonach selbst Harnhaemoglobinkonzentrationen von 12g% keine wesentlichen Nierenschädigungen hervorrufen (Crosby (10), Zollinger (49), Maegraith (31), Lücké (30)). Voraussetzung aber dafür,

daß es zu einem Kreislaufkollaps und zu einer akuten tubulären Niereninsuffizienz nach Hämolyse oder Muskel-läsionen kommt, ist das akute und massive Freiwerden von toxischen Eiweißsubstanzen, so daß die körpereigenen Abwehrreaktionen überrannt werden. Nicht jede intravasale Hämolyse führt nämlich zu Nierenschädigungen und Kreislaufkollaps (Kältehaemoglobinurie, Marchiafavaanämie). Ist der Verlauf dieser Krankheitsbilder jedoch sehr foudroyant, stellt sich doch ein merklicher Schock und Niereninsuffizienz ein (Schubotho und Altmann (42)).

Können diese Eiweißsubstanzen nun neben ihrer toxischen Wirkung in der Niere begünstigt durch die massive Einschwemmung auch einen intratubulären Gerinnungsprozeß in Gang setzen und damit für die Bildung der Zylinder, die der Pathologe bei akuten Nephrosen stets findet, verantwortlich gemacht werden?

Über den Entstehungsmechanismus dieser Zylinder herrschen heute noch recht unklare Vorstellungen. Einmal nimmt man eine Ausfällung, begünstigt durch den sauren pH des Urins, an, ein anderes Mal wird von einem Gerinnungsprozeß gesprochen.

Bei einem Zerfall von Erythrocyten (Hämolyse) oder Muskelzellen (Crush-Syndrom) kommt es zur Einschwemmung von Gewebsthrombokinase ins Blut und damit in den Urin. Bekannt ist das häufige Auftreten von Thrombosen und Embolien nach größeren operativen Eingriffen (Lenggenhager (29)). In der Gynäkologie kennt man ein Krankheitsbild (Käser (21), Schneider (41), Fontaine (15), Roemer und Beller (39)), bei dem es nach einer abruptio placentae, nach größeren Läsionen der Uterusmuskulatur, nach Fruchtwasserembolie, nach Seifenaborten (Hämolyse) zur Einschwemmung von Gewebsthrombokinase in das mütterliche Blut kommt. Dies führt zur Aktivierung von Prothrombin, Thrombin und schließlich

Fibrin, das sich teilweise an den Gefäßwänden niederschlägt oder in den Kapillaren deponiert wird. Solche Fibrinembolisationen lassen sich bei der Sektion in den verschiedensten Organen nachweisen.

Nach Untersuchungen von Quick (35), Hussey und Kaser (20) Georgatsos (17) besitzt Erythrocyten-Hämolysat eine starke thromboplastische Aktivität. Hussey und Kaser konnten aus dem Haemolysat einen gerinnungsaktiven Faktor isolieren, das Erythrocytin. Es handelt sich um ein Phospholipid. Dieser Faktor führt ebenso wie Haemolysat zu einem erhöhten Prothrombinverbrauch nach dem Quick-Test. Das Erythrocytin ist viel schneller wirksam als die Plättchenfaktoren, da es keinen "Kontaktfaktor" benötigt, sondern direkt mit dem Thromboplastinogen reagiert. Die physiologische Wirkung des Erythrocytins in den Zellen bleibt unbestimmt, wenn es dagegen zu einem intensiven intravasalen Blutzerfall kommt, wie es ja bei vielen akuten Nephrosen der Fall ist, wird mit einem Male ein mächtiger Gerinnungsfaktor frei, der - direkt mit den Plasmafaktoren reagierend - zur Thrombenbildung führen kann.

Fast bei allen akuten Nephrosen gelangt auch Plasma in die Tubuli und damit auch die im Plasma enthaltenen Gerinnungsfaktoren, die - soweit sie uns bis heute bekannt sind - zum größten Teil Proteine sind.

Ebenso wird das zu allen Gerinnungsvorgängen notwendige Calcium zum großen Teil durch die Niere ausgeschieden und ist daher - wenn auch in ganz geringen Konzentrationen - in den Tubuli vorhanden.

Der durch die Einschwemmung von toxischen Eiweißsubstanzen aus zerstörten Erythrocyten und Muskelzellen verursachte primäre Schock bei den akuten Nephrosen führt wie jeder Schock zu einer Veränderung des plasmatischen Gerinnungssystems durch eine auffällige Vermehrung von Heparinantithrombin (Howell (19), Wilander (46)).

Dagegen haben Lasch (26), Mechelke und Nusser bei hypozirkulatorischen Kreislaufumstellungen (Blutdruckabfall, Abnahme der mittleren Strömungsgeschwindigkeit des Blutes) eine Zunahme von Prothrombin und Faktor VII gefunden. Auch nach Herzinfarkten mit zentralisiertem Kreislauf fanden diese Autoren eine erhöhte Gerinnungsaktivität. Begründet wird diese Zunahme von Prothrombin und Faktor VII mit einem vermehrten Anfall von Faktor VII aus der "latenten Gerinnung" in der Kreislaufperipherie während einer geringeren Blutumlaufgeschwindigkeit und damit einer höheren Prothrombinbildung in der Leber (Prothrombinkreislauf nach Lasch und Róka). Es kommt nach diesen Autoren unter hypozirkulatorischen Kreislaufbedingungen also zu einer gesteigerten "latenten Gerinnung" in den Kapillaren der Peripherie. Da es sich beim Prothrombin und Faktor VII um normale Plasmafaktoren handelt, ist anzunehmen, daß sie mit dem Plasma in den Urin übertreten können.

Ferner wissen wir, daß der Urin selbst fibrinolytische und thromboplastische Substanzen enthält. Aus den Untersuchungen von Astrup und Sterndorff (1), Sgouris (43), Gelandar (8), Sobel (45), Williams (47) ist die Urokinase bekannt, ein fibrinolytischer Faktor, der die Umwandlung von Profibrinolysin in Fibrinolysin aktiviert. Es handelt sich um ein wasserlösliches Protein, dessen pH-Optimum zwischen pH 7,4 und pH 7,6 liegt und das sehr hitzebeständig ist. Die Urokinase enthält keine thromboplastische Eigenschaft und ist gekennzeichnet durch eine Instabilität in sauren pH-Bereichen. Diese Instabilität beruht nach Kjeldgaard und Plough (23) auf dem im Urin enthaltenen proteolytisch wirksamen Uropepsinogen und Uropepsin (Rider und Moeller (38)). Dieses Uropepsin wiederum verliert seine proteolytische Wirkung, wenn der Urin 10 Minuten auf pH 8 gebracht wird. Außerdem enthält der Urin noch Trypsininhibitoren und auch thromboplastische Substanzen (v.Kavlla (22)).

Alle diese oben genannten Faktoren sind zu berücksichtigen, wenn man für die Zylinderbildung bei den akuten Nephrosen eine intratubuläre Gerinnung annimmt. Ob dagegen ein Gerinnungsprozeß über die Bildung von Zylindern auch eine Bedeutung haben könnte für das Zustandekommen der akuten tubulären Insuffizienz, läßt sich von unserer Seite aus nicht entscheiden.

Die älteste von Ponfick (34) entwickelte, später von Yorke und Nauss (48) bestätigte, in neuerer Zeit wieder von Büchner (4) (5), Harrison (18), Shimamine (44) vertretene Okklusionstheorie besagt, daß es durch die intratubulären Zylinder zu einem Harnaufstau und zu einem Aufstau nephrotoxischer Substanzen kommt. Damit werden die Anurie, die Tubulusnekrosen, und die Tubulusdilatation erklärt. Der Schwerpunkt dieser Theorie zur Pathogenese der akuten tubulären Insuffizienz liegt also auf der Zylinderbildung und der dadurch verursachten Verstopfung und Nephrohydrose.

Demgegenüber lehnen viele andere Autoren (Culpepper (12), Darmady (13)) in neuerer Zeit Frey (16), Rotter (40), Zollinger (49), Bingold (2), Bywaters (7) eine Bedeutung der Zylinder für das Zustandekommen der tubulären Insuffizienz ab. Frey ist der Meinung, daß die ganz allmähliche und vor allem dissoziierte Besserung der Clearancewerte bei jenen Patienten, die das Ereignis einer akuten tubulären Insuffizienz überstehen, durch die Lösung eines mechanischen Verschlusses kaum zu interpretieren ist. Rotter und Mitarbeiter sehen in der temporären Ischämie (Schock) und toxischen Schädigung der Niere den Grund für die Läsion der Tubulusepithelien. Sie konnten zeigen, daß die Hauptstücksepithelien durch ihre hohe Spezialisierung (Mitochondrienreichtum) besonders vulnerabel bei Sauerstoffmangel sind. Die initiale Anurie während der Schockphase wird durch die Engstellung der Nierengefäße verursacht. Die postischämische Anurie beruht nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Lapp auf einer Behinderung

der glomerulären Filtration. Diese ist zurückzuführen auf eine Schwellung der Deckzellen nach temporärer Ischämie. Durch diese Schwellung wird der Spaltraum zwischen Bowmann'scher Kapsel und Kapillaren tamponiert und der extrakapillare Druck überschreitet schließlich den Filtrationsdruck. Die Dilatation der Tubuli begründen die gleichen Autoren mit der Insuffizienz der Hauptstücksepithelien. Hierdurch kann es zu keiner Rückresorption kommen, was in den nachgeschalteten Tubulusabschnitten, die sonst nur auf kleinere Mengen eingestellt sind, zu einem Aufstau von Harn und schließlich zu einer Dilatation führt. Die nun zum Ausgleich einsetzende Polyurie ist nicht in der Lage, die Nephrohydrose zu beseitigen; beides aber - Tubulusdilatation und Polyurie - sind letztlich Folgen einer durch Sauerstoffmangel und nephrotoxische Substanzen herbeigeführten akuten tubulären Insuffizienz.

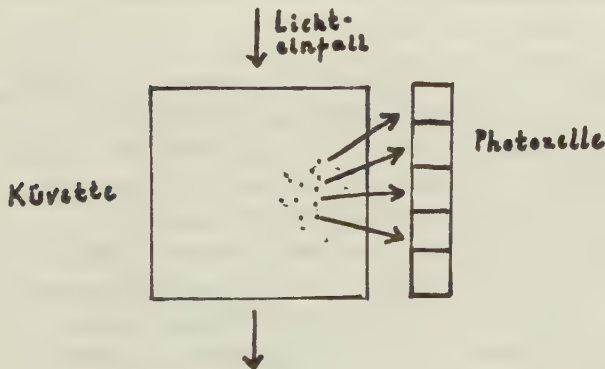
Welche Bedeutung auch immer die Zylinder für das Zustandekommen der akuten tubulären Insuffizienz haben mögen, so glauben wir doch, daß die Frage von Interesse ist, ob die Zylinderbildung bei den akuten Nephrosen auf einen Gerinnungsprozeß zurückzuführen ist und damit eine Ausscheidung gerinnungsaktiver Substanzen durch die Niere stattfindet. Aus diesem Grunde haben wir mit gerinnungsphysiologischen Versuchsmethoden (Streulichtmessung) in fünf Versuchsreihen die Gerinnungsaktivität von Plasma, Urin und Hämolystat untersucht.

B Experimenteller Teil

=====

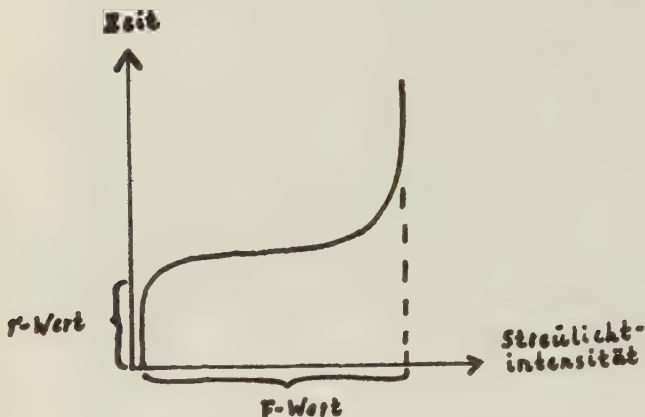
I. Methodik

Zur Messung der Gerinnungsaktivität bedienen wir uns der Streulichtmessung. Es handelt sich dabei um eine photometrische Methode, die es ermöglicht, die Streulichtintensität des recalcifizierten Plasmas während des Gerinnungsablaufes zu messen. Die Streuung ist abhängig von der Fibrindichte und Molekülgröße (Ebbecke und Knüchel (14)). Bei dieser photometrischen Versuchsmethode liegt die Photozelle im rechten Winkel zum Lichteinfall. Die Küvette, mit den auf ihre Streulichtintensität zu untersuchenden Lösungen, steht im direkten Strahlengang (siehe Skizze).



Je mehr sich eine Lösung während eines Gerinnungsablaufes verdichtet, je mehr Gerinnsel gebildet werden, um so größer wird die Streulichtintensität sein. Wenn eine Messung der Streulichtintensität während eines ganzen Gerinnungsablaufes vorgenommen wird, so erhält

man in Abhängigkeit von der Zeit eine s-förmige Kurve (siehe Skizze).



Die Kurve besagt, daß zunächst eine bestimmte Zeit vergeht, bis eine durch Streulichtmessung erfaßbare Gerinnung zustande kommt. Diese Zeit bezeichnet man nach Ebbecke und Knüchel (14; 24), die erstmals photometrische Meßmethoden für die Gerinnungsphysiologie beschrieben haben, als r-Zeit oder Reaktionszeit. Wahrscheinlich laufen auch in dieser Zeit schon Gerinnungsvorgänge ab, die aber noch zu keiner meßbaren Lichtstreuung führen (Knüchel (25)). Die horizontale Achse der Kurve zeigt die Zunahme der Streulichtintensität auf Grund der Streuung durch die sich in der Küvette bildenden Gerinnsel. Ist der Gerinnungsablauf zum Stillstand gekommen, schwenkt die Kurve wieder um. Wir haben bei unseren Messungen diesen horizontalen Abschnitt der Kurve, der die Änderung der Streulichtintensität vom Anfang bis zum Ende eines Gerinnungsablaufes angibt, als F-Wert bezeichnet (siehe Skizze).

Insgesamt setzt sich diese s-förmige Kurve also aus zwei Werten zusammen, dem r-Wert, der Auskunft gibt wie lange es dauert bis ein Gerinnungsablauf bei einer bestimmten Lösung in Gang kommt, und dem F-Wert, der die Änderung der Streulichtintensität während eines Gerinnungsablaufes angibt.

Die Aussagen, die mit dieser Methodik über die Gerinnungsaktivität - in unserem Falle von Plasma, Hämolysat und Urin - gemacht werden können, sind rein qualitativ. Wir haben jeweils r-Wert und F-Wert bei verschiedenen Konzentrationen von Plasma, von Hämolysat und von Urin gemessen und konnten somit eine Aussage machen, ob die betreffende Lösung den Gerinnungsablauf fördert (kürzere r-Werte, längere F-Werte) oder aber hemmt (längere r-Werte, kürzere F-Werte).

Zu unseren Streulichtmessungen benutzten wir ein Eppendorf-Photometer, wobei wir zu unseren Messungen den speziellen Nephelometeraufsatz mit dazugehörigem Nephelometerfilter verwendeten. Angeschlossen an das Eppendorf-Photometer war ein Schreibgerät (Marke Linecomp), das die Wanderung der Lichtmarke des Photometers unter den verschiedenen Streulichtintensitäten während eines Gerinnungsablaufes sofort kurvenmäßig aufzeichnete. Es ist also unter Verwendung dieses Schreibgerätes nicht mehr nötig, die verschiedenen Streulichtintensitäten in gleichen Zeitabständen am Photometer abzulesen. Ferner war an das Photometer ein Ultrathermostat angeschlossen, der einmal die Küvette auch während der Messung auf konstanter Temperatur erhielt und außerdem dazu diente, die benötigten Reagenzien zu erwärmen.

II. Versuchsbeschreibung und Versuchsergebnisse

I.

Bei der ersten Versuchsreihe, mit der wir die Gerinnungsaktivität von Plasma untersuchten, nahmen wir zunächst 10 ccm eigenes Citratblut ab (Normalblut mit normalem Gerinnungsstatus). Das Blut wurde anschließend in der Ultrazentrifuge plättchenfrei zentrifugiert und das so gewonnene Plasma abpipettiert. Dann wurden die benötigten Reagenzien (Physiologische Kochsalzlösung; m/40 Calciumchloridlösung) in den Ultrathermostat gestellt und ebenso wie die Küvette des Photometers auf 37° erhitzt. Nachdem der Eichwert E 300 im Leerwert am Photometer kontrolliert worden war, wurde die Küvette gefüllt, wobei in den einzelnen Messungen die Plasmakonzentrationen im Bereich von 1:10 - 1:100 variierten. Die Ansätze in den Küvetten waren im einzelnen:

1) 0,4 ml Plasma 3,0 ml NaCl <u>1,0 ml CaCl₂</u>	2) 0,2 ml Plasma 3,0 ml NaCl <u>1,0 ml CaCl₂</u>	3) 0,1 ml Plasma 3,0 ml NaCl <u>1,0 ml CaCl₂</u>
Plasma Konz. 1:10	Plasma Konz. 1:20	Plasma Konz. 1:40
4) 0,07 ml Plasma 3,2 ml NaCl <u>1,0 ml CaCl₂</u>	5) 0,05 ml Plasma 3,0 ml NaCl <u>1,0 ml CaCl₂</u>	6) 0,04 ml Plasma 3,0 ml NaCl <u>1,0 ml CaCl₂</u>
Plasma Konz. 1:60	Plasma Konz. 1:80	Plasma Konz. 1:100

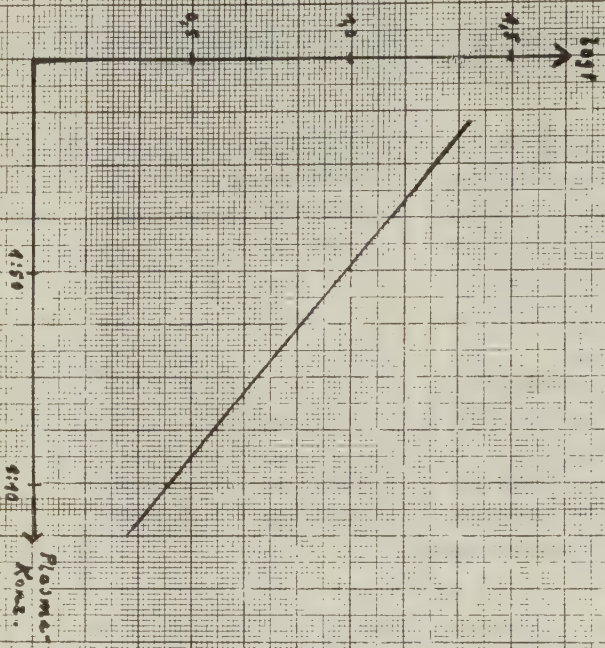
30 Sekunden nach der Recalcifizierung wurden Photometer und Schreibgerät gleichzeitig eingestellt. Das Schreibgerät zeichnete uns jeweils eine s-förmige Kurve auf, von der r-Wert und F-Wert in cm gemessen wurden.

Die Ergebnisse bei den einzelnen Konzentrationen waren:

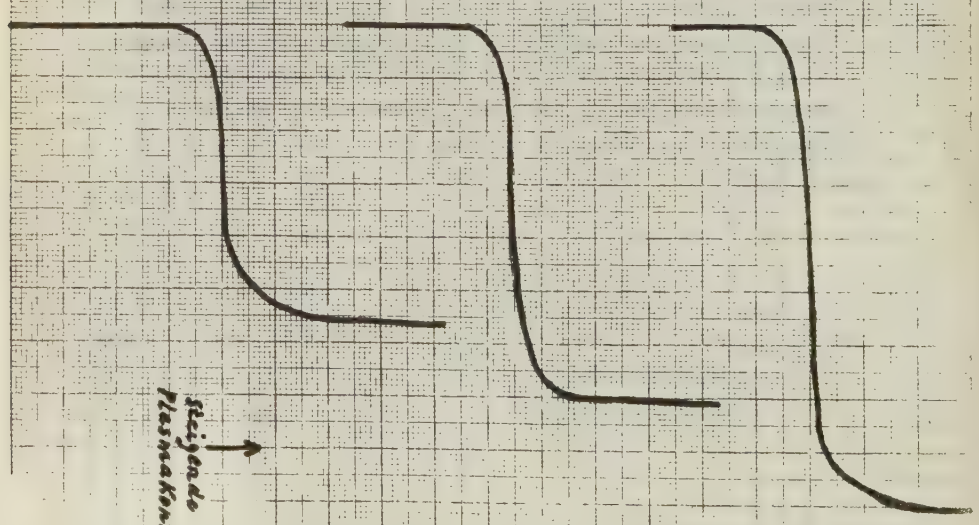
1: 10 r = 2,89 cm	1:10 log r = 0,4609
1: 20 r = 3,9 cm	1:20 log r = 0,5911
1: 40 r = 6,76 cm	1:40 log r = 0,8299
1: 60 r = 11,3 cm	1:60 log r = 1,0531
1: 80 r = 18,2 cm	1:80 log r = 1,2601
1:100 r = über 30 cm	

1: 10 F = über 30 cm	
1: 20 F = 18,0 cm	1:20 log F = 1,2553
1: 40 F = 11,5 cm	1:40 log F = 1,0607
1: 60 F = 7,25 cm	1:60 log F = 0,8603
1: 80 F = 4,78 cm	1:80 log F = 0,6794
1:100 F = sehr klein	

Werden diese logarithmierten Werte des r-Wertes (Abb.Ia) und des F-Wertes (Abb.Ib) in einem Koordinatensystem aufgetragen, so erhält man eine Gerade. Die Abbildungen zeigen, daß mit steigender Plasmakonzentration der r-Wert kürzer und der F-Wert länger wird. Das bedeutet mit unserer Methode der Streulichtmessung, daß das Plasma einen fördernden, aktivierenden Einfluß auf die Gerinnung hat.



steigende
PlasmaKonz.



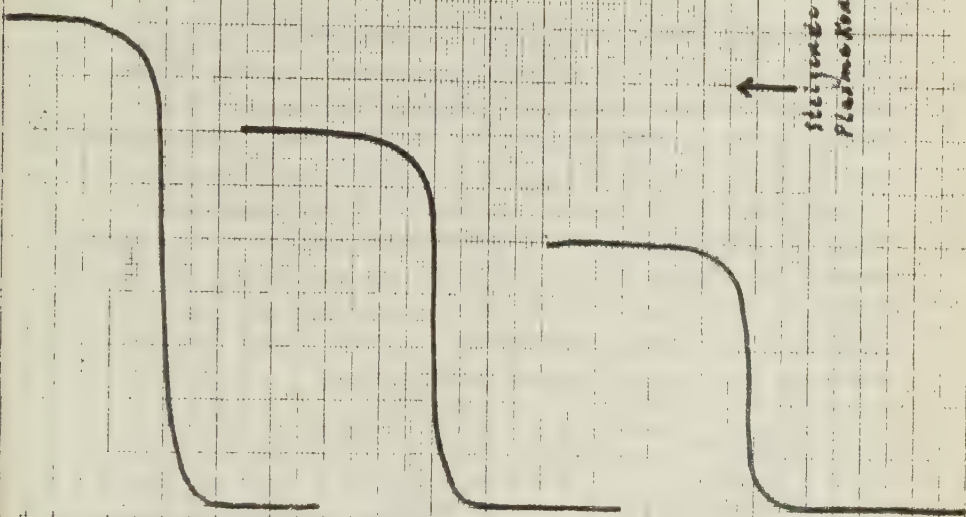
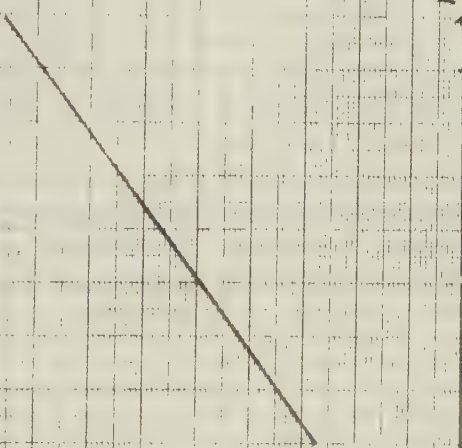
Ib

log F

4.5

4.0

3.5



II.

Bei der zweiten Versuchsreihe untersuchten wir mittels der Streulichtmessung die Einwirkung des normalen Urins auf die Plasmagerinnung. Wir nahmen dazu eigenen Urin (spez. Gewicht 1020/pH6,5), der sedimentfrei zentrifugiert wurde. Ferner verwendeten wir wiederum eigenes Plasma, physiologische Kochsalzlösung und m/40 Calciumchloridlösung. Nach Kontrolle des Eichwertes am Photometer im Leerversuch wurde die Küvette gefüllt, wobei diesmal bei den einzelnen Messungen die Urinkonzentrationen variierten, während die Plasmakonzentration konstant blieb. Die Ansätze in den Küvetten waren im einzelnen:

1) 0,4 ml Urin 2,9 ml NaCl 0,1 ml Plasma 1,0 ml CaCl_2 Urin Konz. 1:10	2) 0,2 ml Urin 2,9 ml NaCl 0,1 ml Plasma 1,0 ml CaCl_2 Urin Konz. 1:20	3) 0,1 ml Urin 2,9 ml NaCl 0,1 ml Plasma 1,0 ml CaCl_2 Urin Konz. 1:40
4) 0,07 ml Urin 3,1 ml NaCl 0,1 ml Plasma 1,0 ml CaCl_2 Urin Konz. 1:60	5) 0,05 ml Urin 2,9 ml NaCl 0,1 ml Plasma 1,0 ml CaCl_2 Urin Konz. 1:80	6) 0,04 ml Urin 2,9 ml NaCl 0,1 ml Plasma 1,0 ml CaCl_2 Urin Konz. 1:100

30 Sekunden nach der Recalcifizierung wurden Photometer und Schreibgerät gleichzeitig eingestellt. Das Schreibgerät zeichnete uns jeweils eine s-förmige Kurve auf, von der r-Wert und F-Wert in cm gemessen wurden.

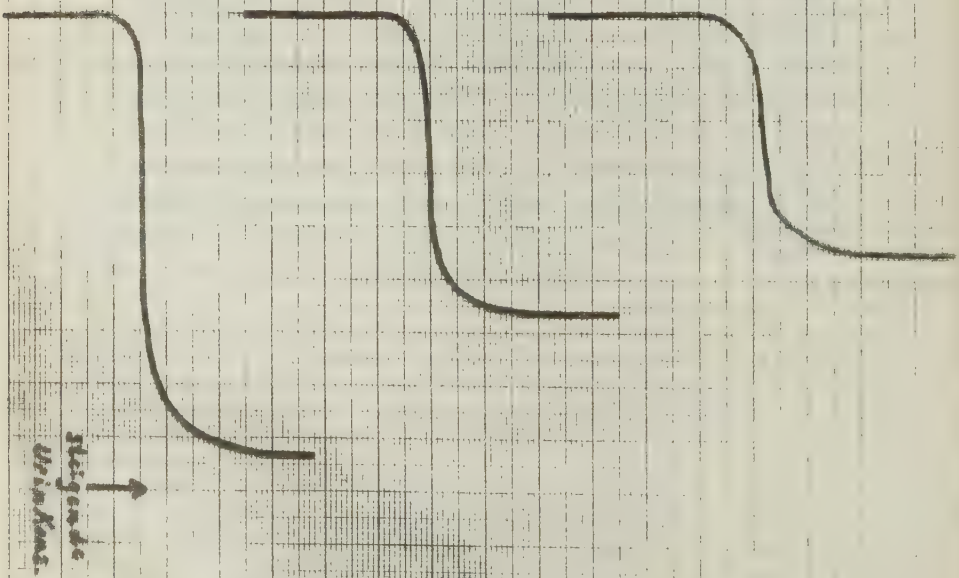
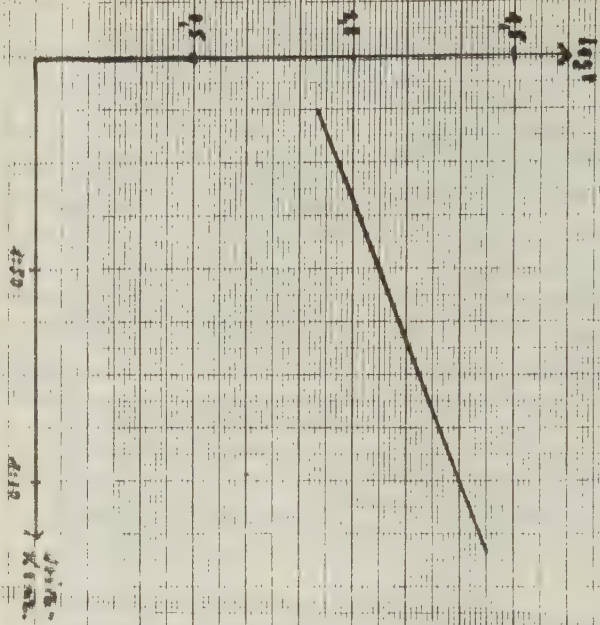
Die Ergebnisse bei den einzelnen Konzentrationen waren:

1: 10 r = über 30 cm	
1: 20 r = 23,0 cm	1: 20 log r = 1,3617
1: 40 r = 17,9 cm	1: 40 log r = 1,2529
1: 60 r = 13,8 cm	1: 60 log r = 1,1399
1: 80 r = 10,9 cm	1: 80 log r = 1,0374
1:100 r = 8,3 cm	1:100 log r = 0,9191

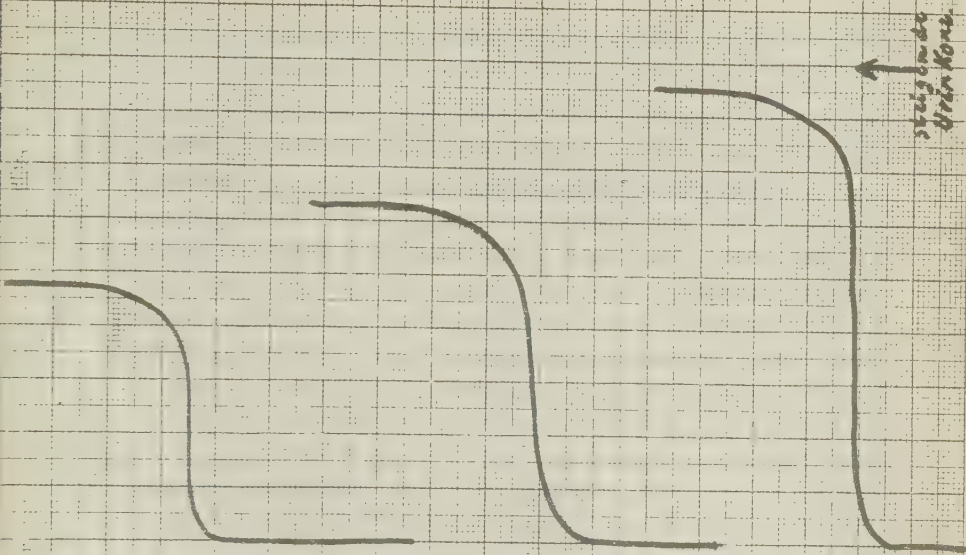
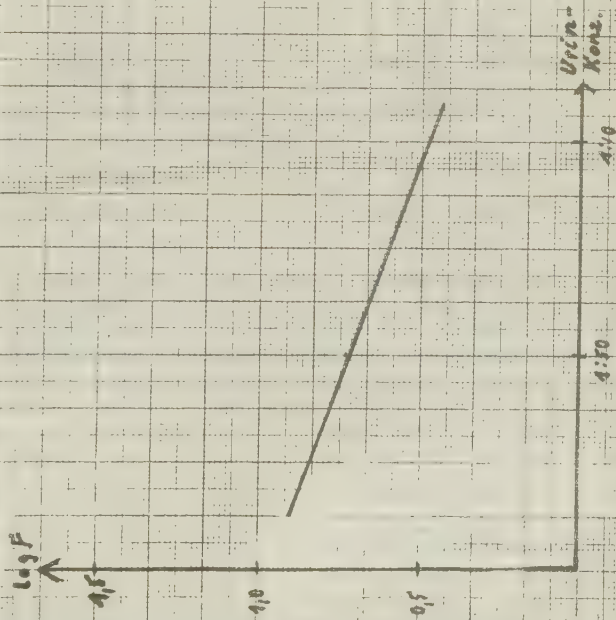
1: 10 F = sehr klein	
1: 20 F = 3,75 cm	1: 20 log F = 0,5740
1: 40 F = 4,52 cm	1: 40 log F = 0,6551
1: 60 F = 5,44 cm	1: 60 log F = 0,7356
1: 80 F = 6,40 cm	1: 80 log F = 0,8062
1:100 F = 7,60 cm	1:100 log F = 0,8808

Werden diese logarithmierten Ergebnisse des r-Wertes (Abb.IIa) und des F-Wertes (Abb.IIb) in einem Koordinatensystem aufgetragen, so erhält man eine Gerade. Die Abbildungen zeigen, daß mit steigender Urinkonzentration der r-Wert länger und der F-Wert kürzer wird. Da bei unseren Untersuchungen die Plasmakonzentration konstant bleibt, muß diese Wirkung auf den Urin zurückzuführen sein. Der Urin besitzt also, was sich bei unserer Methode durch längere r-Zeiten und kürzere F-Werte erweist, eine gerinnungshemmende Wirkung.

11 a



II b



III.

Die dritte Versuchsreihe diente dem Zweck, mit der gleichen Versuchsmethode die Gerinnungsaktivität von Hämoly-
sat zu untersuchen. Dazu nahmen wir zunächst wiederum
eigenes Blut, das plasmafrei zentrifugiert und mehrmals
mit Aqua dest. ausgewaschen worden war. Dem Sediment füg-
ten wir zur Hämolyse etwas Digitonin zu; dann stellten
wir uns durch Verdünnung eine 23%ige Haemoglobinlösung
her. Ferner wurden noch eigenes Plasma, physiologische
Kochsalzlösung und m/40 Calciumchloridlösung verwandt.
Nach Kontrolle des Eichwertes am Photometer im Leerver-
such wurde die Küvette gefüllt, wobei diesmal die Hämoly-
satkonzentrationen bei den einzelnen Messungen im Bereich
von 1:10 - 1:100 variierten, während die Plasmakonzentra-
tionen konstant blieben. Die Ansätze in den Küvetten
waren im einzelnen:

1) 0,4 ml Hämolyosat	2) 0,2 ml Hämolyosat
2,9 ml NaCl	2,9 ml NaCl
0,1 ml Plasma	0,1 ml Plasma
1,0 ml CaCl_2	1,0 ml CaCl_2

Hämolyosat Konz. 1:10

Hämolyosat Konz. 1:20

3) 0,1 ml Hämolyosat	4) 0,07 ml Hämolyosat
2,9 ml NaCl	3,1 ml NaCl
0,1 ml Plasma	0,1 ml Plasma
1,0 ml CaCl_2	1,0 ml CaCl_2

Hämolyosat Konz. 1:40

Hämolyosat Konz. 1:60

5) 0,05 ml Hämolyosat
2,9 ml NaCl
0,1 ml Plasma
1,0 ml CaCl_2

Hämolyosat Konz. 1:80

30 Sekunden nach der Recalcifizierung wurden Photometer

und Schreibgerät gleichzeitig eingestellt. Das Schreibgerät zeichnete uns jeweils eine s-förmige Kurve auf, von der r-Wert und F-Wert in cm gemessen wurden.

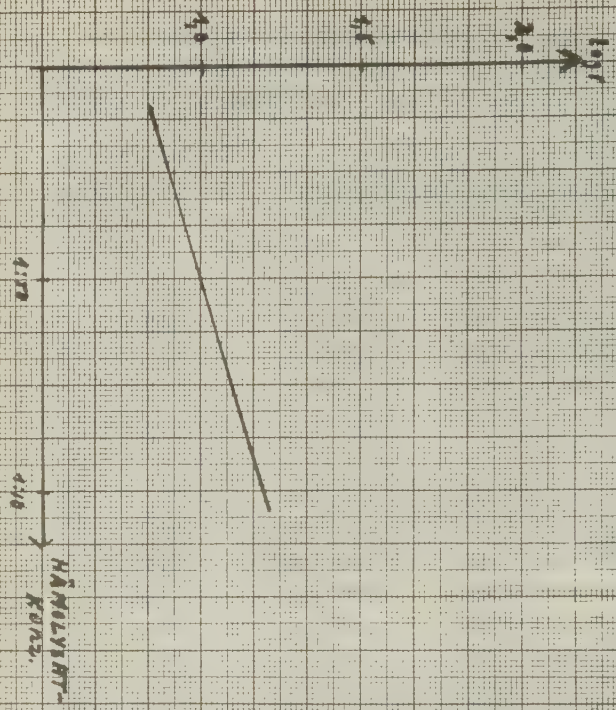
Die Ergebnisse bei den einzelnen Konzentrationen waren:

1:10 r = 17,6 cm	1:10 log r = 1,2455
1:20 r = 15,8 cm	1:20 log r = 1,1987
1:40 r = 13,4 cm	1:40 log r = 1,1271
1:60 r = 11,0 cm	1:60 log r = 1,0414
1:80 r = 9,0 cm	1:80 log r = 0,9542

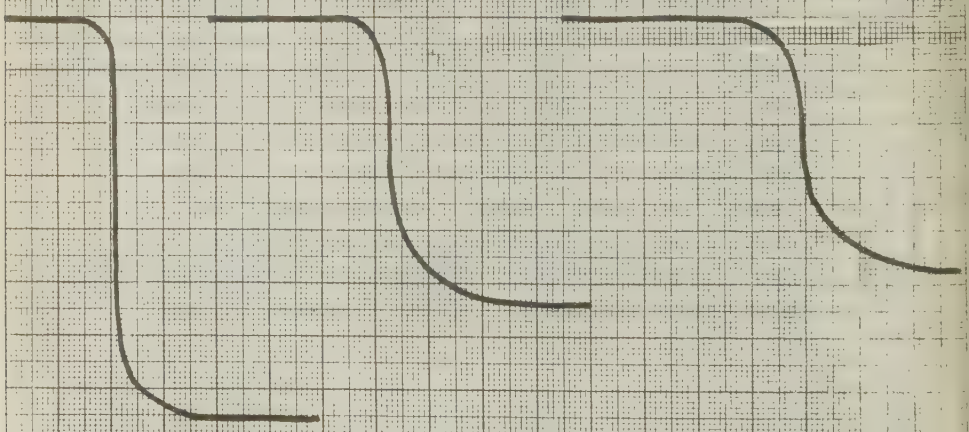
1:10 F = 9,4 cm	1:10 log F = 0,9731
1:20 F = 10,3 cm	1:20 log F = 1,0128
1:40 F = 11,6 cm	1:40 log F = 1,0645
1:60 F = 12,9 cm	1:60 log F = 1,1106
1:80 F = 14,5 cm	1:80 log F = 1,1614

Werden die logarithmierten Ergebnisse des r-Wertes (Abb.IIIa) und des F-Wertes (Abb.IIIb) in einem Koordinatensystem aufgetragen, so erhält man eine Gerade. Die Abbildungen zeigen, daß mit steigender Hämolysatkonzentration der r-Wert länger und der F-Wert kürzer wird. Da bei unseren Versuchen alle anderen Größen bei den einzelnen Messungen konstant bleiben, muß diese Wirkung auf das Hämolysat zurückzuführen sein. Hämolysat besitzt also nach unseren Ergebnissen eine hemmende Wirkung auf die Plasmagerinnung.

III a



HÄMOLYSEBT-
KONT.



↑
Stigande
Hämolysekont.

III
6

1.3 F

2.0

1.5

1.0

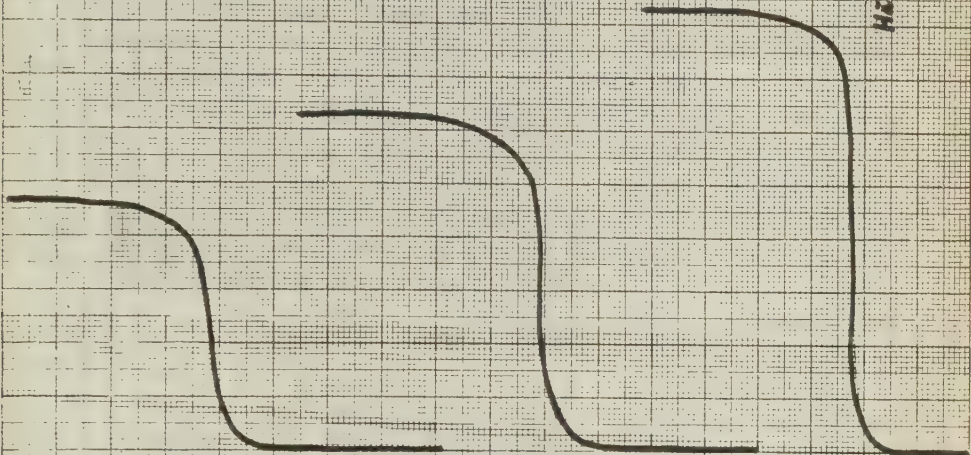
HÄMOGLOBIN-
KONT.

4:10

15:51

↑

steigende
Hämoglobinkonz.



IV.

Die vierte Versuchsreihe diente dazu, die gemeinsame Einwirkung von Hämolysat und Urin auf die Plasmagerinnung zu untersuchen. Dazu stellten wir, wie in der vorigen Versuchsreihe, aus eigenem hämolysiertem Blut (Digitonin) eine 23%ige Haemoglobinlösung her. Ferner verwendeten wir wiederum eigenes Plasma, physiologische Kochsalzlösung und m/40 Calciumchloridlösung. Nach der Kontrolle des Eichwertes am Photometer im Leerversuch wurde die Küvette gefüllt, wobei die Hämolysatkonzentrationen bei den einzelnen Messungen im Bereich von 1:10 bis 1:100 variierten, während die Plasma- und Urinkonzentration konstant blieb. Die Ansätze in den Küvetten waren im einzelnen:

1) 0,4 ml Hämolysat	2) 0,2 ml Hämolysat
0,1 ml Urin	0,1 ml Urin
0,1 ml Plasma	0,1 ml Plasma
2,8 ml NaCl	2,8 ml NaCl
1,0 ml CaCl ₂	1,0 ml CaCl ₂
Hämolysat Konz. 1:10	Hämolysat Konz. 1:20

3) 0,1 ml Hämolysat	4) 0,07 ml Hämolysat
0,1 ml Urin	0,1 ml Urin
0,1 ml Plasma	0,1 ml Plasma
2,8 ml NaCl	3,0 ml NaCl
1,0 ml CaCl ₂	1,0 ml CaCl ₂
Hämolysat Konz. 1:40	Hämolysat Konz. 1:60

5) 0,05 ml Hämolysat
0,1 ml Urin
0,1 ml Plasma
2,8 ml NaCl
1,0 ml CaCl ₂
Hämolysat Konz. 1:80

30 Sekunden nach der Recalcifizierung wurden Photometer

und Schreibgerät gleichzeitig eingestellt. Das Schreibgerät zeichnete uns jeweils eine s-förmige Kurve auf, von der r-Wert und F-Wert in cm gemessen wurden.

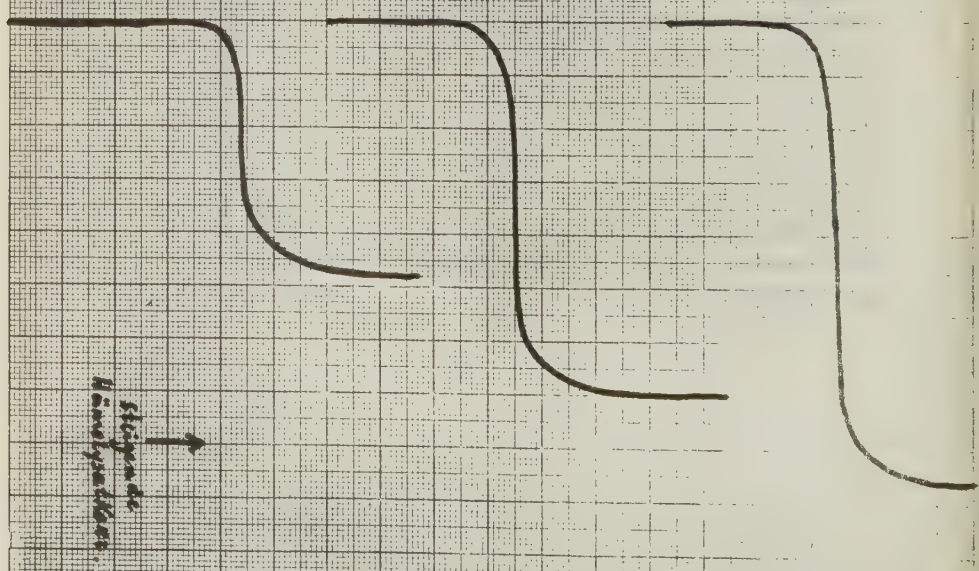
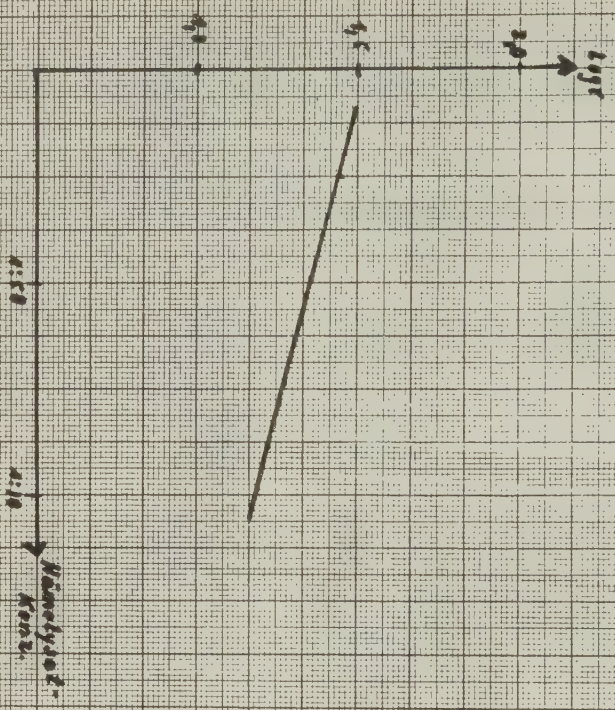
Die Ergebnisse bei den einzelnen Konzentrationen waren:

1:10 r = 18,2 cm	1:10 log r = 1,2601
1:20 r = 19,3 cm	1:20 log r = 1,2833
1:40 r = 21,6 cm	1:40 log r = 1,3345
1:60 r = 24,5 cm	1:60 log r = 1,3829
1:80 r = 26,4 cm	1:80 log r = 1,4216

1:10 F = 8,0 cm	1:10 log F = 0,9104
1:20 F = 7,4 cm	1:20 log F = 0,8853
1:40 F = 6,8 cm	1:40 log F = 0,8325
1:60 F = 5,9 cm	1:60 log F = 0,7709
1:80 F = 4,9 cm	1:80 log F = 0,6902

Werden die logarithmierten Ergebnisse des r-Wertes (Abb.IVa) und des F-Wertes (Abb.IVb) in einem Koordinatensystem aufgetragen, so erhält man eine Gerade. Die Abbildungen zeigen, daß mit steigender Hämolysekonzentration der r-Wert kürzer und der F-Wert länger wird. Da die Urin- und Plasmakonzentration jeweils konstant bleibt, muß diese Wirkung auf das Hämolyse zurückzuführen sein. Hämolyse hat im Urin eine fördernde Wirkung auf die Plasma-gerinnung.

II
a

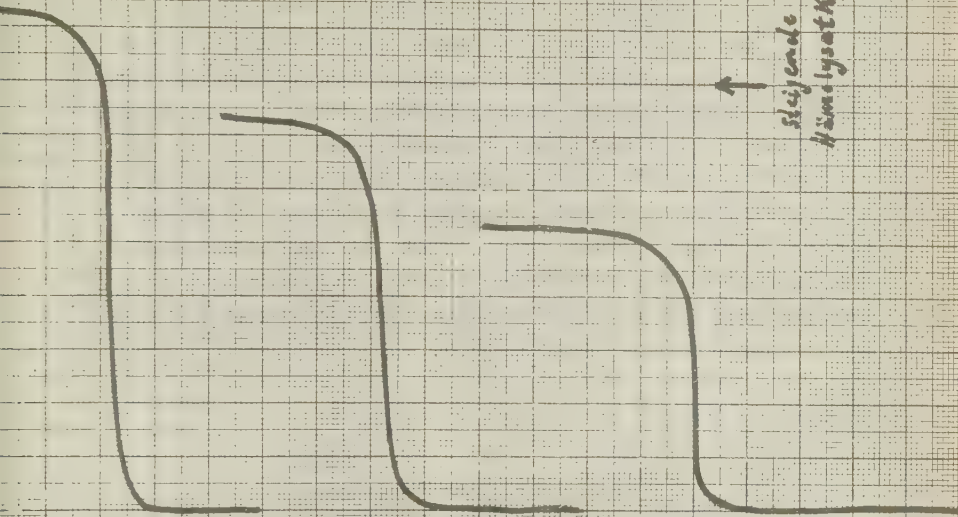


IIIb

100 F
95
90
85

HÄHNCHEN-
KORR.
1:10
1:10

steigende
Häufigkeit



V.

Die fünfte Versuchsreihe, die ebenso wie die vorige die gemeinsame Wirkung von Hämolysat und Urin auf die Plasma-gerinnung untersuchen soll, unterscheidet sich von der vierten Versuchsreihe nur dadurch, daß jetzt die Urinkonzentrationen bei den einzelnen Messungen verändert werden im Bereich von 1:10 - 1:100, während Hämolysat- und Plasmakonzentrationen konstant bleiben. Die Reagenzien sind dieselben wie in den vorigen Untersuchungen. Die Ansätze in den Küvetten sind im einzelnen:

1) 0,4 ml Urin 0,1 ml Hämolysat 0,1 ml Plasma 2,8 ml NaCl 1,0 ml CaCl_2 Urin Konz. 1:10	2) 0,2 ml Urin 0,1 ml Hämolysat 0,1 ml Plasma 2,8 ml NaCl 1,0 ml CaCl_2 Urin Konz. 1:20
3) 0,1 ml Urin 0,1 ml Hämolysat 0,1 ml Plasma 2,8 ml NaCl 1,0 ml CaCl_2 Urin Konz. 1:40	4) 0,07 ml Urin 0,1 ml Hämolysat 0,1 ml Plasma 3,0 ml NaCl 1,0 ml CaCl_2 Urin Konz. 1:60
5) 0,05 ml Urin 0,1 ml Hämolysat 0,1 ml Plasma 2,8 ml NaCl 1,0 ml CaCl_2 Urin Konz. 1:80	

30 Sekunden nach der Recalcifizierung wurden Photometer

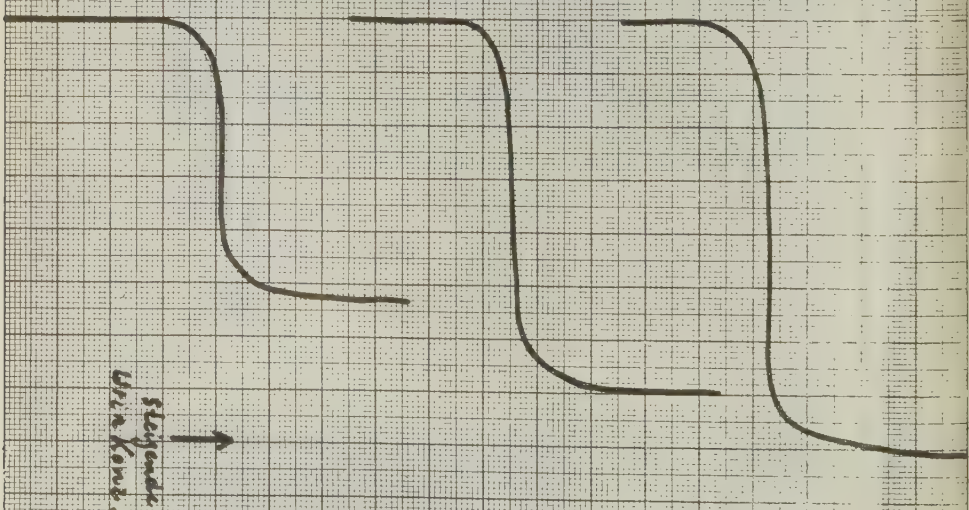
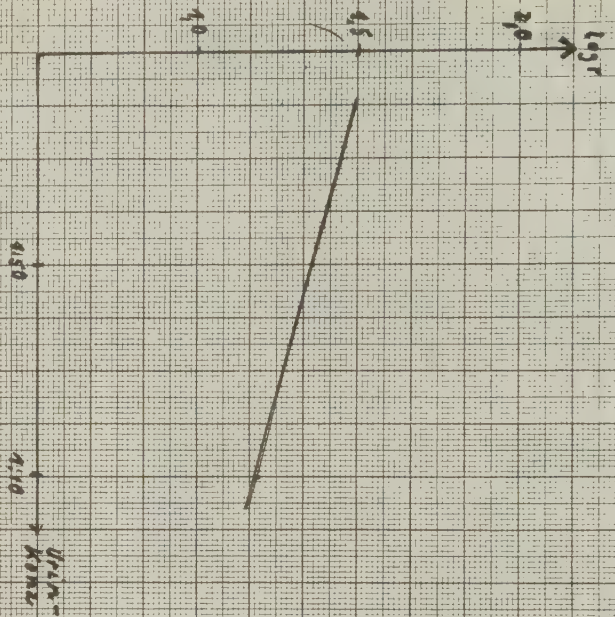
und Schreibgerät gleichzeitig eingestellt. Das Schreibgerät zeichnete uns eine s-förmige Kurve auf, von der r-Wert und F-Wert in cm gemessen wurden.

Die Ergebnisse bei den einzelnen Konzentrationen waren:

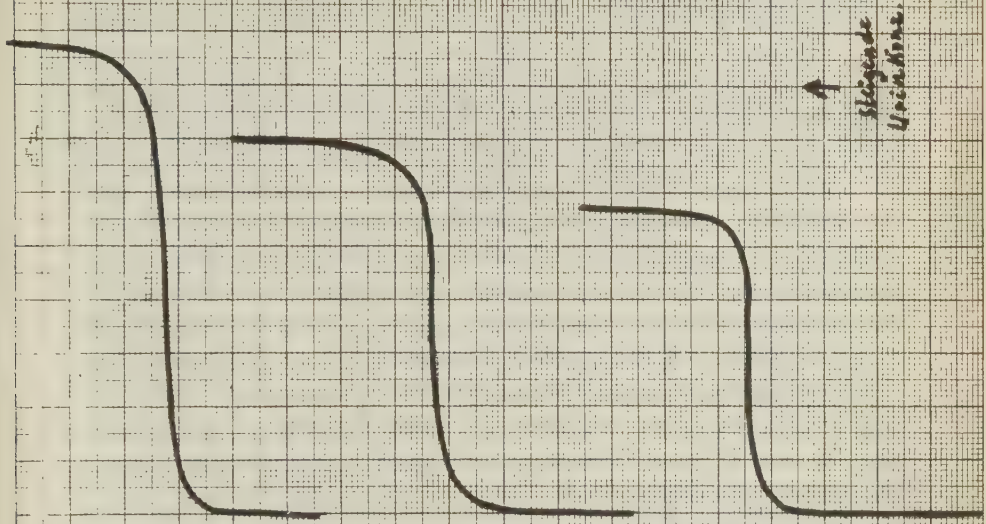
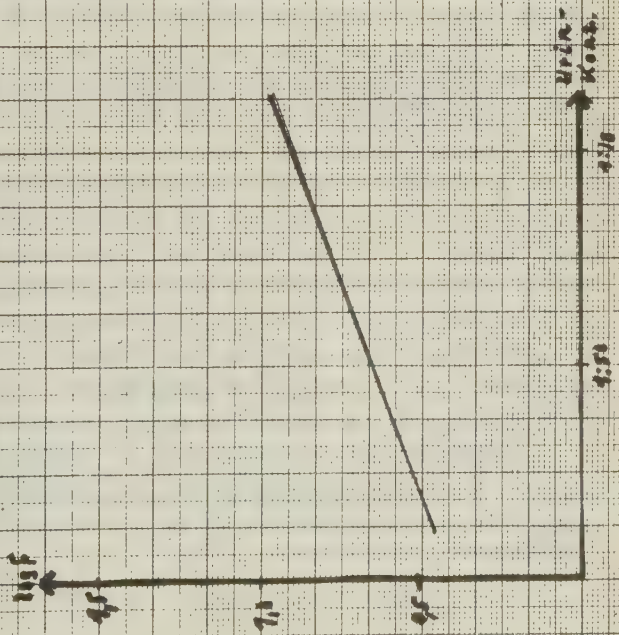
1:10 r = 17,0 cm	1:10 log r = 1,2304
1:20 r = 18,6 cm	1:20 log r = 1,2695
1:40 r = 21,3 cm	1:40 log r = 1,3284
1:60 r = 24,0 cm	1:60 log r = 1,3802
1:80 r = 27,6 cm	1:80 log r = 1,4409
1:10 F = 8,0 cm	1:10 log F = 0,9031
1:20 F = 7,4 cm	1:20 log F = 0,8698
1:40 F = 6,0 cm	1:40 log F = 0,7782
1:60 F = 4,9 cm	1:60 log F = 0,6902
1:80 F = 4,1 cm	1:80 log F = 0,6128

Werden die logarithmierten Ergebnisse des r-Wertes (Abb.Va) und des F-Wertes (Abb.Vb) in einem Koordinatensystem aufgetragen, so erhält man eine Gerade. Die Abbildungen zeigen, daß mit steigender Urinkonzentration der r-Wert kürzer und der F-Wert länger wird. Zusammen mit dem Hämolystat hat demnach der Urin eine gerinnungsfördernde Wirkung.

II a



IVb



III. Besprechung der Ergebnisse

Die ersten beiden Versuchsreihen, mit denen wir die Gerinnungsaktivität von Plasma und Urin untersuchten, zeigen, daß sich Plasma und Urin gerinnungsphysiologisch antagonistisch zueinander verhalten.

Bei Erhöhung der Plasmakonzentration konnten wir kürzere r-Werte und längere F-Werte messen, was auf eine Gerinnungsaktivität des Plasmas schließen läßt, während bei den Urinuntersuchungen genau das umgekehrte der Fall war. Hier kam es bei Erhöhung der Konzentration zu längeren r-Werten und kürzeren F-Werten, was mit unserer Methodik als eine Hemmung des Gerinnungsablaufes gedeutet werden muß. Da bei dieser Versuchsanordnung die Plasmakonzentration immer konstant blieb, kann der hemmende Einfluß nur vom Urin ausgehen.

Diese Wirkung des Urins auf die Gerinnungsvorgänge läßt sich nach unserer Auffassung auf verschiedene Weise erklären, wobei es sich zum größten Teil noch um Hypothesen handelt: 1) das gegenüber dem Blut veränderte Ionenmilieu des Urins wirkt hemmend 2) die Azidität des Urins hat eine hemmende Wirkung 3) der Urin enthält eine ganz spezielle gerinnungshemmende Substanz, wobei es sich entweder um einen von der Niere selbst produzierten Faktor, oder um einen Inhibitor aus der Plasmagerinnung handelt. Wenn man die dritte Erklärung für wahrscheinlich hält, wäre zu klären, ob sich der gerinnungshemmende Einfluß auf die Urokinase, das Uropepsin zurückführen läßt, oder ob es sich um einen neuen Faktor handelt. Von der Urokinase weiß man (Astrup und Sterndorff (1)), daß sie fibrinolytische und keine thromboplastische Eigenschaft besitzt, während das Uropepsin eine proteolytische Wirkung mit einem pH-Optimum im sauren pH-Bereich hat (Rider und Moeller (38)).

Die dritte Versuchsreihe diente der Untersuchung der Gerinnungsaktivität von Hämolysat. Mit unserer Methodik stellten wir dabei einen hemmenden Einfluß des Hämolysats auf die Plasmagerinnung mit steigender Konzentration fest, während Quick (35) und andere Autoren mit dem Quick-Test eine starke Gerinnungsaktivität des Hämolysats nachgewiesen haben. Vermutlich enthält jedoch, wie auch Quick schon betont, das Blut oder die Erythrocyten gegen diesen sehr schnell wirksamen Faktor einen sehr wirksamen Inhibitor, denn unseres Wissens ist es auch nach stärkeren Hämolysen nie zu gesteigerten Thrombosen oder Embolien im Gefäßsystem gekommen. Wahrscheinlich wird mit steigender Hämolysatkonzentration diese Inhibitorwirkung sich verstärken und damit den von uns festgestellten hemmenden Einfluß bewirken.

Die Untersuchungen der vierten und fünften Versuchsreihe schließlich zeigen, daß Urin und Hämolysat ein gerinnungsförderndes System bilden. Ob hierbei von seiten des Hämolysats das Erythrocytin eine Rolle spielt, steht in Frage.

Was sagen nun unsere Ergebnisse über die Entstehung der Zylinder in der Niere, insbesondere bei der akuten Nephrose, aus?

Für die Hämolyseniere, bei der Hämolysat, Urin und Eiweiß in den Tubuli zusammentreffen, läßt sich das Wirksamwerden des von uns nachgewiesenen fördernden Systems von Urin und Hämolysat annehmen. Damit kann für die Entstehung der Zylinder in den Tubuli mit großer Wahrscheinlichkeit ein Gerinnungsvorgang verantwortlich gemacht werden. Daß nicht jede Haemoglobinurie zu einer Zylinderbildung führt, liegt wahrscheinlich daran, daß die Hämolysatkonzentrationen in den Tubuli zu gering sind. Schubotho und Altmann (42) haben nachgewiesen, daß sonst harmlose Haemoglobinurien (Kältehaemoglobinurie, Marchiafavaanämie), wenn sie sehr akut verlaufen, ebenfalls zur schweren Niereninsuffizienz und damit zum Bild der

Haemolyseniere führen. Zwischen der harmlosen Haemoglobinurie und der Schockniere nach Haemolyse besteht nur ein gradueller Unterschied, die Übergänge sind fließend. Wenn auch nicht jeder intravasale Blutzerfall zu Thrombosen und Embolien im Gefäßsystem führt, wenn es auch nicht immer zum Wirksamwerden des gerinnungsaktiven Faktors Hämolysat-Urin und damit zur Zylinderbildung in der Niere kommt, so bestehen doch wie Crosby (11) nachweisen konnte, Beziehungen zwischen Haemolyse und Blutgerinnungssystem. Er zeigte, daß Thrombin einen hemmenden Faktor im haemolytischen System blockiert und so infolge Verschiebung des Gleichgewichtes im Gerinnungssystem Hämolyse eintritt. Lasch und Linke (28) konnten bei der paroxysmalen nächtlichen Haemoglobinurie eine Vermehrung von Accelerator-Globulin und Faktor VII feststellen.

Die Frage, ob die Myoglobinzylinder beim Crush-Syndrom auf einen Gerinnungsvorgang zurückzuführen sind, kann auf Grund unserer Ergebnisse nicht mit Sicherheit beantwortet werden. Es läßt sich jedoch erörtern, ob die starke Einschwemmung von Gewebsthrombokinase bei einem Zellerfall und die Veränderungen des Gerinnungssystems im Schockzustand (Zunahme von Prothrombin und Faktor VII nach Lasch (26)) nicht in der Lage sind, den gerinnungshemmenden Einfluß des Urins zurückzudrängen, so daß es doch in der Niere zu einer intratubulären Gerinnung kommen kann. In dieser Hinsicht sprechen auch die klinischen Erfahrungen (Martius (33)), daß es nach einer starken Quetschung und Läsion der Uterusmuskulatur mit einer massiven Einschwemmung von Gewebsthrombokinase, zu Mikroembolien im Gefäßsystem und unter einem Schockzustand zum Crush-Syndrom kommen kann.

Damit kommt den Chromoproteininzylindern in der Pathogenese der akuten Nephrose vielleicht doch eine größere Bedeutung zu als bisher angenommen wurde.

In allen anderen Fällen, bei denen es in der Niere zur Zylinderbildung kommt, können wir auf Grund unserer Ergebnisse keinen Gerinnungsvorgang annehmen, da die von uns nachgewiesene gerinnungshemmende Wirkung des Urins gegen diese Annahme spricht.

C Zusammenfassung

=====

Es wurde der Frage nachgegangen, ob man für die Zylinderbildung in der Niere bei der akuten Nephrose - Hämolyse- niere, Crush-Syndrom - einen Gerinnungsvorgang verantwortlich machen kann. Zu diesem Zweck haben wir die Gerinnungsaktivität von Plasma, Urin und Haemolysat untersucht, wobei wir uns der Streulichtmessung bedienten. Es handelt sich dabei um eine photometrische Methode, die es ermöglicht, die Streulichtintensität (abhängig von Fibrindichte und Molekülgröße) des recalcifizierten Plasmas während des Gerinnungsablaufes zu messen.

Die Ergebnisse zeigen:

- 1) daß Plasma fördernd auf die Gerinnung ein-
wirkt,
- 2) daß normaler Urin (spez. Gewicht 1020/ph6,5)
auf die Plasmagerinnung hemmend wirkt,
- 3) daß Haemolysat hemmend auf die Plasmagerin-
nung einwirkt,
- 4) daß Haemolysat und Urin zusammen ein för-
derndes System im Ablauf der Plasmagerin-
nung bilden.

Für die Haemolyseniere, bei der Haemolysat, Urin und Ei-
weiß in den Tubuli zusammentreffen, läßt sich auf Grund
der Versuchsergebnisse das Wirksamwerden des von uns
nachgewiesenen gerinnungsfördernden Systems von Urin und
Hämolysat annehmen und die Zylinderbildung in der Niere
mit großer Wahrscheinlichkeit auf einen Gerinnungsvor-
gang zurückführen.

Für das Crush-Syndrom wird die Möglichkeit erörtert, daß

es nach starken Muskelläsionen zur Einschwemmung von Gewebsthrombokinase ins Blut und in die Niere kommt und daß dadurch der gerinnungshemmende Einfluß des Urins zurückgedrängt werden kann, so daß man vielleicht auch für die Bildung der Myoglobinzylinder einen intratubulären Gerinnungsvorgang verantwortlich machen kann.

In allen anderen Fällen, bei denen es in der Niere zur Zylinderbildung kommt, können wir auf Grund unserer Ergebnisse keinen Gerinnungsvorgang annehmen, da die von uns nachgewiesene gerinnungshemmende Wirkung des Urins gegen diese Annahme spricht.

D Quellenverzeichnis
=====

- (1) Astrup, T., Sterndorff, J.: "Proc. Soc. Exp. Biol. u. Med." (1952)
- (2) Bingold, K.: "Schw. med. Wochenschr." (1950)
- (3) Brunner, W.: "Dt. Zschr. Chir." 254 (1941)
- (4) Büchner, F.: "Allg. Pathologie" Verl. Urban u. Schwarzenberg (1959)
- (5) Büchner, F.: "Spez. Pathologie" Verl. Urban u. Schwarzenberg (1960)
- (6) Burch, G. E.: "Am. int. Med." 31 (1949)
- (7) Bywaters, E.: "Brit. med. Bull." 3 (1945)
- (8) Celander, D., Guest, M.: "Am. J. of Cardiology" (1960)
- (9) Corcoran, A.: "Arch. Surgery" 51 (1945)
- (10) Crosby, W.: "Blood" (1950)
- (11) Crosby, W.: "VII. Int. Congr. Hématologie Rome" (1958)
- (12) Culpepper, W. S., Findley, T.: "Am. J. med. Sci." 214 (1947)
- (13) Darmady, E. M.: "Brit. med. Journal" (1950)
- (14) Ebbecke, V., Knüchel, F.: "Pflüger's Archiv" 243 (1939)
- (15) Fontaine, J.: "Bull. Soc. belge. gynec. obstétrique" 30 (1960)
- (16) Frey, J.: "Vortrag vor der med. Gesellsch. Marburg/Lahn" (1956)
- (17) Georgatsos, Hussey: "Am. J. of Phys." 181 (1955)
- (18) Harrison, H. E.: "Journ. exp. med." 339 (1947)
- (19) Howell, H.: "Am. Journ. of Phys." 71 (1924)

- (20) Hussey, Kaser: "Fed. Proc." 15 (1955)
- (21) Käser, O.: "Schw. med. Wschr." 991 (1956) II
- (22) v. Kaulla, J.: "Am. Journ. of Phys." 101 (1959)
- (23) Kjeldgaard, W., Plough, J.: "Biochem. et biophys. acta" (1957)
- (24) Knüchel, F.: "Pflüger's Archiv" 247 (1944)
- (25) Knüchel, F.: "Klin. Wchschr." 26 (1948)
- (26) Lasch, H., Mechelke, R., Nusser, F.: "Dt. Arch. Klin. Med." (1957)
- (27) Lasch, H., Róka, L.: "Hoppe-Seyler's Zschr." 294 (1953)
- (28) Lasch, H., Linke, R.: "Acta haematologica" 13 (1955)
- (29) Lenggenhager, K. in "Lehrbuch d. Chirurgie" Thieme Verlag Stuttgart (1962)
- (30) Lucké, B.: "Mil. Surgeon" 29 (1946)
- (31) Maignraith, B.: "Lancet" (1945)
- (32) Mallory, T. B.: "Am. J. clin. Path." (1947)
- (33) Martius, H.: "Lehrbuch der Geburtshilfe" 546 (1961)
- (34) Ponfick, W.: "Virchow's Archiv" (1875)
- (35) Quick, A. J.: "Am. J. of Med. Sci." 228 (1954)
- (36) Quick, A. J.: "Am. J. of Med. Sci." 239 (1960)
- (37) Quick, A. J.: "Proc. of Soc. Exp. Biol. and Med." (1960)
- (38) Rider, J. A., Moeller, H. C.: "Mod. Med." 26 (1958)
- (39) Roemer, H., Beller, F. K.: "Geburtsh. u. Frhk." 16 (1958)

- (40) Rotter, W., Lapp, H., Zimmermann, H.: "Dt. med. Wochschr." (1962)
- (41) Schneider, Ch. L.: "Obstetric Shock Obstetric Gynec." 4 (1954)
- (42) Schuboth, H., Altmann, R.: "Z. Klin. Med." 146 (1950)
- (43) Sgouris, I., Imman, I. K.: "Am. J. of Cardiology" (1960)
- (44) Shimamine, G.: "Beitr. path. Anatomie" 116 (1956)
- (45) Sobel, G. W.: "Am. J. of Physiology" (1962)
- (46) Wilander, O.: "Scand. Arch. Phys." 81 (1939)
- (47) Williams, J.: "Brit. J. of Exp. Path." (1951)
- (48) Yorke, W., Nause, R. W.: "Am. Trop. Med. Parasit" 287 (1911)
- (49) Zollinger, H. U.: "Chromoproteinurie" Thieme Verlag Stuttgart (1952)

L e b e n s l a u f

Ich, Gerald Klein, wurde am 2.3.38 in Bad Homburg v.d.H. geboren. Vom Herbst 1944 bis Frühjahr 1949 besuchte ich die Volksschule und von Ostern 1949 bis Ostern 1958 das Realgymnasium für Jungen in Bad Homburg. Nach bestandenen Abitur (1958) immatrikulierte ich mich im Sommersemester 1958 an der Medizinischen Fakultät der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt am Main, wo ich am 14.4.59 (nach 2 Semestern) meine Naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 21.10.60 (nach 5 Semestern) meine ärztliche Vorprüfung ablegte. Im Wintersemester 1960/61 war ich an der Ruprecht Karl-Universität in Heidelberg immatrikuliert und im Sommersemester 1961 an der Philipps-Universität in Marburg an der Lahn. Im Wintersemester 1961/62 kehrte ich wieder an die Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zurück, wo ich auch im Frühjahr 1964 meine ärztliche Hauptprüfung ablegen will.

Gerald Klein

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

V o r k l i n i k

Prof. Czerny (Ffm.), Prof. Felix (Ffm.), Prof. Frick (Ffm.), Prof. Giersberg (Ffm.), Prof. Halbsguth (Ffm.), Prof. Heinz (Ffm.), Prof. Ortmann (Ffm.), Prof. Róka (Ffm.), Prof. Royen (Ffm.), Prof. Starck (Ffm.), Prof. Wieland (Ffm.), Prof. Wezler (Ffm.)

K l i n i k

Prof. Bauer (Heidelberg), Prof. Bock (Marburg), Prof. Brauss (Heidelberg), Prof. Eichler (Heidelberg), Prof. Frowein (Ffm.), Prof. Frey (Ffm.), Prof. Gedigk (Marburg), Prof. Geissendörfer (Ffm.), Prof. Gerchow (Ffm.), Prof. Güntz (Ffm.), Prof. Herrmann (Ffm.), Prof. Herzberg (Ffm.), Prof. Hoff (Ffm.), Prof. Holtz (Ffm.), Prof. Huber (Marburg), Prof. Jürgens (Ffm.), Prof. Kahlau (Ffm.), Prof. Käser (Ffm.), Prof. Lapp (Ffm.), Prof. Matthes (Heidelberg), Prof. Mittermaier (Ffm.), Prof. Randerath (Heidelberg), Prof. Rotter (Ffm.), Prof. de Rudder (Ffm.), Prof. Schwaiger (Marburg), Prof. Schmid (Marburg), Prof. Schwenzer (Ffm.), Prof. Siegert (Marburg), Prof. Thiel (Ffm.), Prof. Weiße (Ffm.), Prof. Zutt (Ffm.)

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Untersuchungen über die Ausscheidung gerinnungsaktiver Substanzen durch die Niere" im Blutgerinnungslabor der II. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt am Main unter Leitung von Herrn Prof. Dr. J. Jürgens ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt/Main, den 1. 6. 63.

Gerald Klein

